

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference B14000.3PA	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR2003/002028	International filing date (day/month/year) 30 juin 2003 (30.06.2003)	Priority date (day/month/year) 01 juillet 2002 (01.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/12, 401/06, A61K 51/04		
Applicant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 janvier 2004 (17.01.2004)	Date of completion of this report 10 November 2004 (10.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/002028

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:pages _____ 1-42 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____ the claims:pages _____ 1-46 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____ the drawings:pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____ the sequence listing part of the description:pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 03/02028

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-46	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-46	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-46	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WILBUR D S: "RADIOHALOGENATION OF PROTEINS: AN OVERVIEW OF RADIONUCLIDES, LABELING METHODS, AND REAGENTS FOR CONJUGATE LABELING" BIOCONJUGATE CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 3, no. 6, 1 November 1992 (1992-11-01), pages 433-470, XP000328382 ISSN: 1043-1802

D2: C-Y SHIUE: "Synthesis of 18F-labelled N-(p-[18F]fluorophenyl)maleimide and its derivatives for labelling monoclonal antibody with 18F" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, SUSSEX, GB, vol. 26, 1989, pages 287-289, XP002091356 ISSN: 0362-4803

V.1 Novelty

The prior art does not describe compounds as defined by the present general formula (I) of claim 1. The subject matter of claims 1 to 46 therefore satisfies the criterion of novelty, as defined by PCT Article 33(2).

V.2 Inventive step

The present application fails to meet the requirements of

PCT Article 33(1), since the subject matter of claims 1 to 46 does not involve an inventive step as defined by PCT Article 33(3).

D1 and D2, which are considered to be the closest prior art, disclose maleimide compounds labelled by fluorine-18 (cf. examples 60 and 62 in D1 and examples 5 and 9 in D2) that differ from the subject matter of claim 1 in that the fluorine is bound to a phenyl group and not to a heterocyclic group.

The problem that the present invention is intended to solve can be considered to be that of providing alternative compounds for labelling macromolecules.

As mentioned above, the difference between the subject matter of the present application and the prior art lies in the replacement of the phenyl group with an aromatic heterocyclic group, in particular pyridine. However, the phenyl group and the aromatic heterocycles, in particular pyridine, have similar electronic and chemical features.

This alteration is therefore considered to form part of the routine practice of a person skilled in the art.

The applicant contends that the compounds of the present claim 1 overcome a prejudice, given that a person skilled in the art would assume that the bonding of the fluorine-18 atom to an aromatic heterocycle such as pyridine would lead to products metabolically less stable than the fluorophenyl equivalent thereof. According to the applicant, the bonding of the fluorine-18 atom to a heterocyclic compound would unexpectedly lead to metabolically stable products, at least as stable as the fluorophenyl equivalents thereof.

However, in the present case, the unexpected metabolic stability of the claimed compounds is a purported effect in support of which the applicant has provided no proof. Consequently, for the purposes of assessing inventive step, it cannot be acknowledged that said prejudice has been overcome, as claimed by the applicant.

Furthermore, the applicant puts forward as an advantage the fact that the claimed compounds are more easily prepared than the fluorophenyl equivalents. It should be noted that the inventive step of compounds cannot be assessed on the basis of how difficult they are to prepare. Whether or not they are to be considered inventive depends on their activity; furthermore, the preparation thereof is always assumed to be feasible.

Consequently, the subject matter of claims 1 to 46 does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

v.3 Industrial applicability

The application relates to maleimide compounds labelled by fluorine-18 and applications thereof in the field of diagnostics and is therefore considered to be industrially applicable (PCT Article 33(4)).

REC'D 09 NOV 2004

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande Internationale No. PCT/FR 03/02028	Date du dépôt International (jour/mois/année) 30.06.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 01.07.2002
Classification Internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D401/12		
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire International, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 5 feilles, y compris la présente feuille de couverture.

Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire International (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I Base de l'opinion
- II Priorité
- III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV Absence d'unité de l'invention
- V Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI Certains documents cités
- VII Irrégularités dans la demande Internationale
- VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 17.01.2004	Date d'achèvement du présent rapport 10.11.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire International Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Seitner, I N° de téléphone +31 70 340-2389



BEST AVAILABLE COPY

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*) :

Description, Pages

1-42

telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-46

telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: _____, qui est:

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminé divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
- des revendications, nos :
- des dessins, feuilles :

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

BEST AVAILABLE COPY

RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02028

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration Nouveauté	Oui: Revendications	1-46
Activité inventive	Non: Revendications	
	Oui: Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Non: Revendications	1-46
	Oui: Revendications	1-46
	Non: Revendications	

2. Citations et explications
voir feuille séparée

BEST AVAILABLE COPY

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: WILBUR D S: "RADIOHALOGENATION OF PROTEINS: AN OVERVIEW OF RADIONUCLIDES, LABELING METHODS, AND REAGENTS FOR CONJUGATE LABELING" BIOCONJUGATE CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 3, no. 6, 1 novembre 1992 (1992-11-01), pages 433-470, XP000328382 ISSN: 1043-1802

D2: C-Y SHIUE: "Synthesis of 18F-labelled N-(p-[18F]fluorophenyl)maleimide and its derivatives for labelling monoclonal antibody with 18F" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, SUSSEX, GB, vol. 26, 1989, pages 287-289, XP002091356 ISSN: 0362-4803

V.1. Nouveauté:

L'art antérieur ne décrit pas de composés tel que définis par la présente formule générale (I) de la revendication 1. L'objet des revendications 1-46 est donc conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

V.2. Activité inventive:

La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-46 n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT:

Les documents D1 et D2, qui sont considérés comme étant l'état de la technique le plus proche divulguent des composés de maléimides marqués par le fluor 18 (cf. dans D1: exemples 60 et 62 et dans D2 exemples 5 et 9) qui diffèrent de l'objet de la revendication 1 en ce que le fluor est lié à un groupe phényle et non à un groupe hétérocycliques.

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant de fournir d'autres composés pour le marquage de macromolécules.

BEST AVAILABLE COPY

Comme mentionné ci-dessus, la différence entre l'objet de la présente demande et l'état de technique réside dans la substitution du groupe phényle par un groupe hétérocyclique aromatique, notamment la pyridine. Hors, le groupe phényle et les hétérocycles aromatiques, en particulier la pyridine, possèdent des caractéristiques électroniques et chimiques similaires.

Il est donc estimé que cette modification représente une pratique courante à la personne du métier

La demanderesse affirme que les composés de la présente revendication 1 vont à l'encontre d'un préjugé étant donné que l'homme du métier aurait préjugé que le rattachement de l'atome de fluor-18 à un hétérocycle aromatique tel que la pyridine conduirait à des produits métaboliquement moins stables que son analogue fluorophényle. Selon la demanderesse, le rattachement de l'atome de fluor-18 à un hétérocyclique conduirait de manière inattendue à des produits métaboliquement stables, au moins aussi stables que leurs analogues fluorophényles.

Cependant dans le cas présent, l'effet inattendu de la stabilité métabolique des composés revendiqués représente un effet présumé à l'appui duquel la demanderesse n'a pas fourni de preuves et en conséquence ce préjugé soi-disant surmonté ne peut être reconnu pour apprécier l'activité inventive.

En outre, la demanderesse met en avant comme avantage que la préparation des composés revendiqués est plus facile que les analogues fluorophényles. Il est à remarquer que l'activité inventive de composés ne peut pas découler de la difficulté de leur préparation car des composés sont considérés inventifs ou non par rapport à leur activité et car la préparation de composés est toujours estimé réalisable.

En conséquence, l'objet des revendications 1-46 n'implique pas une activité inventive (article 33(3) PCT).

V.3. Possibilité d'application industrielle:

La demande concerne des composés de maléimides marqués par le fluor-18 et leurs applications dans le domaine de diagnostic et elle est donc considérée comme susceptible d'application industrielle (article 33(4) PCT).

BEST AVAILABLE COPY